

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C11D 3/386, C12N 9/98</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/06709</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. März 1995 (09.03.95)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02779</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. August 1994 (22.08.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 29 463.4 1. September 1993 (01.09.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): COGNIS GESELLSCHAFT FÜR BIO- UND UMWELTTECHNOLOGIE MBH [DE/DE]; Postfach 13 01 64, D-40551 Düsseldorf (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PAATZ, Kathleen [DE/DE]; Am Broichgraben 8, D-40589 Düsseldorf (DE). RÄHSE, Wilfried [DE/DE]; Bahlenstrasse 168, D-40589 Düsseldorf (DE). PICHLER, Werner [AT/AT]; Rofanweg 10, A-6250 Kundl (AT). UPADEK, Horst [DE/DE]; Im Sandforst 63, D-40883 Ratingen (DE). KÜHNE, Norbert [DE/DE]; Dürrerstrasse 63, D-42781 Haan (DE).</p> <p>(74) Anwalt: WILK, Hans-Christof; Henkel KGaA, TTP/Patentabteilung, D-40191 Düsseldorf (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02779</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. August 1994 (22.08.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 29 463.4 1. September 1993 (01.09.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): COGNIS GESELLSCHAFT FÜR BIO- UND UMWELTTECHNOLOGIE MBH [DE/DE]; Postfach 13 01 64, D-40551 Düsseldorf (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PAATZ, Kathleen [DE/DE]; Am Broichgraben 8, D-40589 Düsseldorf (DE). RÄHSE, Wilfried [DE/DE]; Bahlenstrasse 168, D-40589 Düsseldorf (DE). PICHLER, Werner [AT/AT]; Rofanweg 10, A-6250 Kundl (AT). UPADEK, Horst [DE/DE]; Im Sandforst 63, D-40883 Ratingen (DE). KÜHNE, Norbert [DE/DE]; Dürrerstrasse 63, D-42781 Haan (DE).</p> <p>(74) Anwalt: WILK, Hans-Christof; Henkel KGaA, TTP/Patentabteilung, D-40191 Düsseldorf (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02779</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. August 1994 (22.08.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 29 463.4 1. September 1993 (01.09.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): COGNIS GESELLSCHAFT FÜR BIO- UND UMWELTTECHNOLOGIE MBH [DE/DE]; Postfach 13 01 64, D-40551 Düsseldorf (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PAATZ, Kathleen [DE/DE]; Am Broichgraben 8, D-40589 Düsseldorf (DE). RÄHSE, Wilfried [DE/DE]; Bahlenstrasse 168, D-40589 Düsseldorf (DE). PICHLER, Werner [AT/AT]; Rofanweg 10, A-6250 Kundl (AT). UPADEK, Horst [DE/DE]; Im Sandforst 63, D-40883 Ratingen (DE). KÜHNE, Norbert [DE/DE]; Dürrerstrasse 63, D-42781 Haan (DE).</p> <p>(74) Anwalt: WILK, Hans-Christof; Henkel KGaA, TTP/Patentabteilung, D-40191 Düsseldorf (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: MULTIPLE ENZYME GRANULATE</p> <p>(54) Bezeichnung: MEHRENZYMGANULAT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A process for preparing granulated enzyme compositions with a mean particle size from 1 mm to 2.2 mm is to be improved, so that two or more enzymes capable of reacting together may be incorporated into the same granulate. For that purpose, an initial enzyme mixture obtained by mixing a concentrated fermentation broth of a first enzyme, if required freed from insoluble components, with an organic and/or inorganic carrier and if required with a granulating aid as additives, is extruded, if required the extrudate is formed into pellets in a pelleting machine, is dried and mixed with a particulate second enzyme and if required with other particulate enzymes in agglomerating conditions, if required using a binder and if required applying a dye or pigment-containing coating. The mean particle size of the extrudate core that contains the first enzyme is 1.1 to 3 times larger than that of the second or others particulate enzymes.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Ein Verfahren zur Herstellung von granularen Enzymzubereitungen mit mittleren Teilchengrößen von 1 mm bis 2,2 mm sollte so verbessert werden, daß zwei oder mehrere Enzyme, welche miteinander reagieren können, in dasselbe Granulat eingearbeitet werden können. Dies gelang im wesentlichen durch Extrudieren eines durch Vermischen einer gegebenenfalls von unlöslichen Bestandteilen befreiten und aufkonzentrierten Fermentationsbrühe eines ersten Enzyms mit organischem und/oder anorganischem Trägermaterial und gegebenenfalls Granulierungsmittel als Zuschlagstoffen entstandenen Enzym-Vorgemischs, gegebenenfalls Sphäronisierung des Extrudats in einem Rondiergerät, Trocknung, Vermischen mit einem teilchenförmig konfektioniertem zweiten Enzym und gegebenenfalls weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzymen unter Agglomerationsbedingungen, wobei gegebenenfalls ein Bindemittel zum Einsatz kommt, und gegebenenfalls Aufbringen eines Farbstoff oder Pigment enthaltenden Überzugs, wobei die mittlere Teilchengröße des das erste Enzym enthaltenden Extrudatkerns das 1,1- bis 3-fache derjenigen des zweiten oder weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzyms beträgt.</p>				

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

"Mehrenzymgranulat"

Die Erfindung betrifft ein Enzymgranulat, das mindestens zwei verschiedene Enzyme enthält, ein Verfahren zu seiner Herstellung und die Verwendung des Granulats in festen oder flüssigen Wasch- und Reinigungsmitteln.

Enzyme, insbesondere Proteasen, finden ausgedehnte Verwendung in Wasch-, Waschhilfs- und Reinigungsmitteln. Üblicherweise kommen die Enzyme dabei nicht als Konzentrate, sondern in Mischungen mit einem Verdünnungs- und Trägermaterial zum Einsatz. Mischt man solche Enzymzubereitungen üblichen Waschmitteln bei, so kann beim Lagern ein erheblicher Abbau der Enzymaktivität eintreten, insbesondere wenn bleichaktive Verbindungen zugegen sind. Das Aufbringen der Enzyme auf Trägersalze unter gleichzeitiger Granulation gemäß der deutschen Offenlegungsschrift DT 16 17 190 beziehungsweise durch Aufkleben mit nichtionischen Tensiden gemäß der deutschen Offenlegungsschrift DT 16 17 118 oder wäßrigen Lösungen von Celluloseethern gemäß der deutschen Offenlegungsschrift DT 17 87 568 führt nicht zu einer nennenswerten Verbesserung der Lagerstabilität, da sich die empfindlichen Enzyme in solchen Aufmischungen in der Regel auf der Oberfläche der Trägersubstanz befinden. Zwar kann die Lagerstabilität der Enzyme wesentlich erhöht werden, wenn man die Enzyme mit dem Trägermaterial umhüllt beziehungsweise in dieses einbettet und anschließend durch Extrudieren, Pressen und Spheronisieren in die gewünschte Partikelform überführt, wie zum Beispiel in der deutschen Patentschrift DE 16 17 232, der deutschen Offenlegungsschrift DT 20 32 768 und den deutschen Auslegeschriften DE 21 37 042 und DE 21 37 043 beschrieben. Derartige Enzymzubereitungen besitzen jedoch nur mangelhafte Löslichkeitseigenschaften. Die ungelösten Partikel können sich im Waschgut verfangen und dieses verunreinigen bzw. sie werden ungenutzt in das Abwasser überführt. Aus der deutschen Offenlegungsschrift DT 18 03 099 bekannte Einbettungsmittel, die aus einem Gemisch fester Säuren beziehungsweise saurer Salze und Carbonaten beziehungsweise Bicarbonaten bestehen und bei Wasserzusatz zerfallen, verbessern zwar das Lösungs-

- 2 -

vermögen, sind aber ihrerseits sehr empfindlich gegen Feuchtigkeit und erfordern daher zusätzliche Schutzmaßnahmen. Ein weiterer Nachteil der vorgenannten Zubereitung ist darin zu sehen, daß die Enzyme nur in Form trockener Pulver verarbeitet werden können. Die üblicherweise bei der Enzymherstellung anfallenden Fermentbrühen lassen sich in dieser Form nicht einsetzen, sondern müssen zuvor entwässert werden.

Aus der europäischen Patentschrift EP 168 526 sind Enzymgranulate bekannt, die in Wasser quellfähige Stärke, Zeolith und wasserlösliches Granulierungsmittel enthalten. In diesem Dokument wird ein das obengenannte Problem umgehendes Herstellungsverfahren für derartige Formulierungen vorgeschlagen, das im wesentlichen darin besteht, eine von unlöslichen Bestandteilen befreite Fermenterlösung aufzukonzentrieren, mit den genannten Zuschlagstoffen zu versetzen und das entstandene Gemisch zu granulieren. Das Verfahren mit dem dort vorgeschlagenen Zuschlagstoffgemisch wird vorteilhaft mit Fermentationslösungen durchgeführt, die auf einen relativ hohen Trockensubstanzgehalt, beispielsweise 55 Gew.-%, aufkonzentriert worden sind.

Aus der internationalen Patentanmeldung WO 92/11347 sind Enzymgranulate zum Einsatz in körnigen Wasch- und Reinigungsmitteln bekannt, die 2 Gew.-% bis 20 Gew.-% Enzym, 10 Gew.-% bis 50 Gew.-% quellfähige Stärke, 5 Gew.-% bis 50 Gew.-% wasserlösliches organisches Polymer als Granulierungsmittel, 10 Gew.-% bis 35 Gew.-% Getreidemehl und 3 Gew.-% bis 12 Gew.-% Wasser enthalten. Durch derartige Zuschlagstoffe wird die Enzymverarbeitung ohne größere Aktivitätsverluste möglich und auch die Lagerbeständigkeit der Enzyme in den Granulaten ist zufriedenstellend.

Wie anhand der genannten Dokumente beispielhaft geschildert, existiert ein breiter Stand der Technik auf dem Gebiet der Herstellung von granularen Enzymzubereitungen, so daß dem Fachmann verschiedene Möglichkeiten zur teilchenförmigen Konfektionierung von einzelnen Enzymen zur Verfügung stehen. Die genannten Methoden versagen jedoch, wenn es darum geht, zwei oder mehrere Enzyme, welche miteinander reagieren können, in dasselbe Granulat einzuarbeiten. Insbesondere stellt sich dieses Problem im Zusammenhang mit Protease, welche als proteinabbauendes Enzym naturgemäß in der Lage ist,

...

- 3 -

ein gleichzeitig vorhandenes zweites und/oder weiteres Enzym zu zersetzen. Wenn diese Zersetzung bei der Herstellung und/oder während der Lagerung der Enzymgranulate eintritt, ist die Wirkung des zweiten und/oder weiteren Enzyms unter Anwendungsbedingungen nicht mehr gewährleistet.

Auch zur Lösung dieses Problems gibt es Ansätze im Stand der Technik. So wird in der internationalen Patentanmeldung WO 90/09440 ein Zweienzymgranulat dadurch hergestellt, daß man einen protease- und cellulosehaltigen Kern mit insgesamt 10 Schichten (abwechselnd Stearinsäure-/Palmitinsäureglycerid und Kaolin) überzieht, wobei in den Beispielen die Menge des Schutzüberzugsmaterials diejenige des Kerns übersteigt, anschließend ein Gemisch aus einem zweiten Enzym, einem Bindemittel, einem Füllmaterial und einem Granulierhilfsmittel aufbringt und schließlich mit einer äußeren Coatingschicht umhüllt. Ein derartiges Herstellungsverfahren ist wegen des hohen Bedarfs an Trennmateriale zwischen dem enzymhaltigen Kern und der das zweite Enzym enthaltenden, weiter außen liegenden Schicht ungünstig.

Aus der europäischen Patentanmeldung EP 304 332 ist bekannt, daß man ein enzymhaltiges Basisgranulat mit pulverförmigen Komponenten, welche ein zweites Enzym umfassen, umhüllen kann. Diese Art der Herstellung von Mehr-enzymgranulaten führt jedoch zu mangelnder Stabilität des zweiten, in der äußeren Schicht befindlichen Enzyms, das überdies nachteiligerweise zuvor in feinteiliger Pulverform vorliegend zubereitet werden muß.

Es bestand daher die Aufgabe, ein möglichst einfaches Herstellungsverfahren für teilchenförmige Enzymzubereitungen zu entwickeln, welche mindestens zwei verschiedene, miteinander reagierende Enzyme enthalten, wobei die Enzyme ohne Aktivitätsverlust in das Mehrenzymgranulat eingearbeitet werden müssen und dort lagerstabil verbleiben sollen. Dies gelang überraschenderweise im wesentlichen durch den Einsatz zweier separat hergestellter, jeweils ein Enzym enthaltender Granulate mit unterschiedlichen Korngrößen in einem anschließenden Cogrulationsschritt, in dem das kleinere Granulat agglomerierend das größere Granulat umhüllt.

Die Erfindung betrifft demgemäß ein Verfahren zur Herstellung von Enzymgranulaten mit mittleren Korngrößen von 1 mm bis 2,2 mm, welche mindestens

...

- 4 -

zwei verschiedene Enzyme enthalten, durch Extrudieren eines durch Vermischen einer gegebenenfalls von unlöslichen Bestandteilen befreiten und aufkonzentrierten Fermentationsbrühe eines ersten Enzyms mit organischem und/oder anorganischem Trägermaterial und gegebenenfalls Granulierhilfsmittel als Zuschlagstoffen entstandenen Enzym-Vorgemischs, gegebenenfalls Sphäronisierung des Extrudats in einem Rondiergerät, Trocknung, Vermischen mit einem teilchenförmig konfektioniertem zweiten Enzym und gegebenenfalls weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzymen unter Agglomerationsbedingungen, wobei gegebenenfalls ein Bindemittel zum Einsatz kommt, und gegebenenfalls Aufbringen eines Farbstoff oder Pigment enthaltenden Überzugs, wobei die mittlere Teilchengröße des das erste Enzym enthaltenden Extrudatkerns das 1,1- bis 3-fache, vorzugsweise das 1,1- bis 2,5-fache und insbesondere das 1,3- bis 2-fache derjenigen des zweiten oder weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzyms beträgt. Bei diesen Größenverhältnissen sind die die Kontaktflächen zwischen den zu agglomerierenden Körnern bezogen auf deren Gesamtoberfläche besonders günstig.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein für die Einarbeitung in insbesondere teilchenförmige Wasch- oder Reinigungsmittel geeignetes Enzymgranulat, enthaltend Enzym und anorganisches und/oder organisches Trägermaterial sowie gegebenenfalls Granulierhilfsmittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es aus einem extrudierten, ein erstes Enzym enthaltenden Kern, an den Teilchen, welche ein zweites Enzym und gegebenenfalls Teilchen, welche weitere Enzyme enthalten, agglomeriert sind, und einem aufgesprühten Außencoating besteht, wobei vorzugsweise die mittlere Teilchengröße der zuvor separat hergestellten, ein zweites Enzym oder die weiteren Enzyme enthaltenden Teilchen das 0,5- bis 0,9-fache derjenigen des Extrudatkerns beträgt.

Vorzugsweise handelt es sich bei dem Enzym im Granulatkern um Protease und bei dem in den separat hergestellten, kleineren Teilchen, welche an das Extrudat agglomerieren, enthaltenen Enzym beziehungsweise bei den Enzymen, falls mehrere verschiedene kleinere Teilchen eingesetzt werden, um Amylase, Lipase, Cellulase und/oder Oxidase, obwohl im erfindungsgemäßen Verfahren auch zum Erfolg führt, wenn die Protease in den aufzuagglomerieren-

...

- 5 -

den kleineren Teilchen enthalten ist und im Extrudatkern eines der genannten anderen Enzyme vorhanden ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Enzymgranulat in seinem durch Extrusion hergestellten Kern Protease und in den daran agglomerierten kleineren Teilchen Lipase, wobei letztere vorzugsweise aus *Humicola lanuginosa*, wie beispielsweise in den europäischen Patentanmeldungen EP 258 068, EP 305 216 und EP 341 947 beschrieben, aus *Bacillus*-Arten, wie beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/16422 oder der europäischen Patentanmeldung EP 384 717 beschrieben, aus *Pseudomonas*-Arten, wie beispielsweise in den europäischen Patentanmeldungen EP 468 102, EP 385 401, EP 375 102, EP 334 462, EP 331 376, EP 330 641, EP 214 761, EP 218 272 oder EP 204 284 oder der internationalen Patentanmeldung WO 90/10695 beschrieben, aus *Fusarium*-Arten, wie beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung EP 130 064 beschrieben, aus *Rhizopus*-Arten, wie beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung EP 117 553 beschrieben, oder aus *Aspergillus*-Arten, wie beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung EP 167 309 beschrieben, gewinnbar ist. Geeignete Lipasen sind beispielsweise unter den Namen Lipolase^(R), Lipozym^(R), Amano^(R)-Lipase, Toyo-Jozo^(R)-Lipase, Meito^(R)-Lipase, und Diosynth^(R)-Lipase im Handel erhältlich.

Besonders für den Einsatz in Geschirrspülmitteln, insbesondere zum maschinellen Einsatz, geeignet ist ein erfindungsgemäßes Mehrenzymgranulat, welches in seinem Extrudatkern Protease und in den aufagglomerierten kleineren Teilchen Amylase enthält. Auch die umgekehrte Zusammensetzung, das heißt Amylase im Extrudatkern und Protease in den kleineren Teilchen, ist möglich. Geeignete Amylasen sind beispielsweise unter den Namen Maxamyl^(R) und Termamyl^(R) handelsüblich.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Enzymgranulat zwei verschiedenartige kleinere Teilchen an einem proteasehaltigen Extrudatkern agglomeriert, wobei die kleineren Teilchen entweder lipasehaltig oder cellulasehaltig sind. Derartige erfindungsgemäße Enzymgranulate können durch zeitlich nachfolgendes Aufagglomerieren erst eines und dann des anderen kleineren Enzymteilchens hergestellt werden. Wegen

...

- 6 -

seiner Einfachheit bevorzugt ist allerdings das Vermischen der beiden kleineren Enzymteilchen mit dem Extrudatkern und das gleichzeitige Aufagglomerieren beider kleinerer Enzymteilchen auf den Extrudatkern.

Als im Extrudatkern des erfindungsgemäßen Enzymgranulats enthaltene Enzyme (erstes Enzym) kommen in erster Linie die aus Mikroorganismen, wie Bakterien oder Pilzen, gewonnenen Proteasen, Lipasen, Amylasen, Cellulasen und Oxidasen in Frage, wobei Proteasen, insbesondere die von Bacillus-Arten erzeugten, bevorzugt sind. Sie können in bekannter Weise durch Fermentationsprozesse aus geeigneten Mikroorganismen gewonnen werden, die zum Beispiel in den deutschen Offenlegungsschriften DE 19 40 488, DE 20 44 161, DE 22 01 803 und DE 21 21 397, den US-amerikanischen Patentschriften US 3 632 957 und US 4 264 738, der europäischen Patentanmeldung EP 006 638 sowie der internationalen Patentanmeldung WO 91/2792 beschrieben sind.

Das erste Enzym ist in den erfindungsgemäßen Granulaten vorzugsweise in Mengen von 4 Gew.-% bis 20 Gew.-% enthalten. Falls es sich bei dem erfindungsgemäßen Enzymgranulat um eine proteasehaltige Formulierung handelt, beträgt die Proteaseaktivität vorzugsweise 70 000 Proteaseeinheiten (PE, bestimmt nach der in Tenside 2 (1970), 125 beschriebenen Methode) bis 350 000 PE, insbesondere 120 000 PE bis 300 000 PE, pro Gramm Enzymgranulat.

Die Herstellung der das erste Enzym enthaltenden Teilchen, der sogenannten Extrudatkerne, an welche die kleineren, das zweite Enzym enthaltenden Teilchen agglomerieren, beinhaltet einen Extrusionsschritt, wie unten beschrieben.

Die Herstellung der kleineren Teilchen, welche das zweite Enzym enthalten, ist nicht auf ein besonderes Verfahren beschränkt, sofern darauf geachtet wird, daß das Herstellungsverfahren Enzymgranulate mit mittleren Teilchengrößen ergibt, wie sie für das erfindungsgemäße Verfahren erforderlich sind. Möglich ist demnach, auch das das zweite Enzym enthaltende kleinere Teilchen durch ein Extrusionsverfahren, wie beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 92/11347 oder der europäischen Patentschrift EP 168 526 beschrieben, herzustellen. Vorzugsweise stellt man die das zwei-

...

- 7 -

te Enzym enthaltenden Teilchen durch Aufbaugranulation aus einem anorganischen und/oder organischen Trägermaterial und wäßriger Enzymlösung her. Ein solches Vorgehen unter Verwendung von anorganischem Salz und Cellulosefasern im Trägermaterial und Wasser und/oder wachsartiger Substanz als Bindemittel ist beispielsweise in der deutschen Patentschrift DE 27 30 481 beschrieben. Auch die neben dem zweiten Enzym enthaltenen weiteren Bestandteile der kleineren Teilchen sind nicht kritisch, obwohl für den bevorzugten Einsatz des erfindungsgemäßen Enzymgranulats in Wasch- und Reinigungsmitteln übliche Inhaltsstoffe solcher Mittel oder zumindest mit diesen verträgliche Stoffe bevorzugt sind. Vorzugsweise enthalten die kleineren, das zweite Enzym enthaltenden Teilchen anorganisches Salz, insbesondere Alkalisulfat und/oder -chlorid, in Mengen von, jeweils bezogen auf gesamtes kleineres Teilchen, 30 Gew.-% bis 80 Gew.-%, faser- oder pulverförmige Cellulose in Mengen von 2 Gew.-% bis 40 Gew.-%, Bindemittel, insbesondere Dextrose, Saccharose, Polyvinylalkohol und/oder Polyvinylpyrrolidon, in Mengen von 0,1 Gew.-% bis 15 Gew.-%.

Als Trägermaterialien für das im Extrudatkern enthaltene erste Enzym sind im Prinzip alle organischen oder anorganischen pulverförmigen Substanzen brauchbar, welche die zu granulierenden Enzyme nicht oder nur tolerierbar wenig zerstören oder deaktivieren und unter Extrusions- und den nachfolgenden Granulationsbedingungen stabil sind. Zu derartigen Substanzen gehören beispielsweise Stärke, Getreidemehl, Cellulosepulver, Alkalialumosilikat, insbesondere Zeolith, Schichtsilikat, zum Beispiel Bentonit oder Smectit, und wasserlösliche anorganische oder organische Salze, zum Beispiel Alkalichlorid, Alkalisulfat, Alkalicarbonat oder Alkaliacetat, wobei Natrium oder Kalium die bevorzugten Alkalimetalle sind. Bevorzugt wird ein Trägermaterialgemisch aus in Wasser quellfähiger Stärke, Getreidemehl und gegebenenfalls Cellulosepulver sowie Alkalicarbonat eingesetzt.

Bei der in Wasser quellfähigen Stärke handelt es sich vorzugsweise um Maisstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke oder Gemische aus diesen, wobei der Einsatz von Maisstärke besonders bevorzugt ist. Quellfähige Stärke ist in den Extrudatkernen vorzugsweise in Mengen von 20 Gew.-% bis 50 Gew.-%, insbesondere von 25 Gew.-% bis 45 Gew.-%, jeweils bezogen auf Extrudatkern, enthalten. Dabei beträgt die Summe der Mengen der quellfähigen Stärke und

...

- 8 -

des Mehls vorzugsweise nicht über 80 Gew.-%, insbesondere 32 Gew.-% bis 65 Gew.-%.

Bei dem geeigneten Getreidemehl handelt es sich insbesondere um ein aus Weizen, Roggen, Gerste oder Hafer herstellbares Produkt oder um ein Gemisch dieser Mehle, wobei Vollkornmehle bevorzugt sind. Unter einem Vollkornmehl wird im Rahmen der Erfindung ein nicht voll ausgemahlenes Mehl verstanden, das aus ganzen, ungeschälten Körnern hergestellt worden ist oder zumindest überwiegend aus einem derartigen Produkt besteht, wobei der Rest aus voll ausgemahlenem Mehl beziehungsweise Stärke besteht. Vorzugsweise werden handelsübliche Weizenmehl-Qualitäten, wie Type 450 oder Type 550, eingesetzt. Auch die Verwendung von Mehlprodukten der zu vorgenannten quellfähigen Stärken führenden Getreidearten ist möglich, wenn darauf geachtet wird, daß die Mehle aus den ganzen Körnern hergestellt worden sind. Durch die Mehlkomponente des Zuschlagstoffgemisches wird bekanntermaßen eine wesentliche Geruchsreduzierung der Enzymzubereitung erreicht, welche die Geruchsverminderung durch die Einarbeitung gleicher Mengen entsprechender Stärkearten bei weitem übertrifft. Derartiges Getreidemehl ist in den Extrudatkernen für die erfindungsgemäßen Enzymextrudate vorzugsweise in Mengen von 10 Gew.-% bis 35 Gew.-%, insbesondere von 15 Gew.-% bis 25 Gew.-%, jeweils bezogen auf Extrudatkern, enthalten.

Als zusätzliche Bestandteile des Trägermaterials für das im Extrudatkern enthaltene erste Enzym können Granulierhilfsmittel vorhanden sein, zu denen beispielsweise Cellulose- oder Stärkeether, wie Carboxymethylcellulose, Carboxymethylstärke, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose sowie entsprechende Cellulosemischether, Gelatine, Casein, Traganth, Maltodextrose, Saccharose, Invertzucker, Glukosesirup oder andere in Wasser lösliche beziehungsweise gut dispergierbare Oligomere oder Polymere natürlichen oder synthetischen Ursprungs verwendet werden. Zu den synthetischen wasserlöslichen Polymeren sind Alkyl- bzw. Alkenylpolyethoxylate, Polyethylenglykole, Polyacrylate, Polymethacrylate, Copolymere der Acrylsäure mit Maleinsäure oder vinylgruppenhaltigen Verbindungen, ferner Polyvinylalkohol, teilverseiftes Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon zu rechnen. Soweit es sich bei den vorgenannten Granulierhilfsmitteln um solche mit Carboxylgruppen handelt, liegen diese normalerweise in Form

...

- 9 -

ihrer Alkalisalze, insbesondere ihrer Natriumsalze vor. Derartige Granulierhilfsmittel können in den erfindungsgemäß geeigneten Enzymextrudaten in Mengen bis zu 10 Gew.-%, insbesondere von 0,5 Gew.-% bis 8 Gew.-%, jeweils bezogen auf Extrudatkern, enthalten sein. Polyethylenglykole werden vorzugsweise unter denjenigen mit mittleren Molmassen von 200 bis 600 ausgewählt. Höhermolekulare Polyethylenglykole, das heißt solche mit einem mittleren Molekulargewicht über 1000, sind zwar als synthetische wasserlösliche Polymere mit guter staubbindender Wirkung brauchbar, doch können gerade die höhermolekularen Polyethylenglykole oft eine unerwünschte Erhöhung der Auflösezeit des Extrudatkerns unter Anwendungsbedingungen in Wasser bewirken, so daß diese Substanzen im Extrudatkern des erfindungsgemäßen Enzymgranulats vorzugsweise fehlen. Der Substitutionsgrad bei vorzugsweise eingesetzten Carboxymethylcellulosen liegt im Bereich von 0,8 bis 0,95, da bei deren Einsatz besonders feste Granulatkörner erhalten werden beziehungsweise geringere Mengen erforderlich sind, um eine bestimmte Granulatfestigkeit zu erreichen, als bei Einsatz von Cellulose mit niedrigerem Substitutionsgrad. Außerdem kann durch den Einsatz der genannten höhersubstituierten Carboxymethylcellulose bei der Herstellung der Granulate im Extrusionsschritt ein höherer Durchsatz durch den Extruder erreicht werden. Unter dem Substitutionsgrad der Carboxymethylcellulose ist die Zahl der veretherten, eine Carboxymethylgruppe tragenden Sauerstoffatome pro Saccharid-Monomer der Cellulose zu verstehen.

Der Extrudatkern des erfindungsgemäßen Enzymgranulats enthält in einer bevorzugten Ausführungsform 4 Gew.-% bis 20 Gew.-%, berechnet als Trockensubstanz, Protease, Lipase, Amylase und/oder Cellulase, 70 Gew.-% bis 90 Gew.-% anorganisches und/oder organisches Trägermaterial und 5 Gew.-% bis 50 Gew.-% carboxymethylcellulosehaltiges Granulierhilfsmittel sowie als Rest auf 100 Gew.-% Wasser.

Als Granulierhilfsmittel enthält der Extrudatkern des erfindungsgemäßen Enzymgranulats vorzugsweise ein Gemisch aus, jeweils bezogen auf Extrudatkern, 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,5 Gew.-% bis 5 Gew.-% Carboxymethylcellulose sowie 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,5 Gew.-% bis 4 Gew.-% Polyethylenglykol mit einer mittleren Molmasse von 200 bis 600 und/oder eines Alkyl- bzw. Alkenylpolyethoxylats gemäß Formel (I),

...

- 10 -



(I)

in der R einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 3 C-C-Doppelbindungen mit 10 bis 22, insbesondere 12 bis 18 C-Atomen und der mittlere Ethoxylierungsgrad n eine Zahl von 30 bis 80 bedeutet.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Enzymgranulate geht man vorzugsweise von Fermentbrühen aus, die von unlöslichen Begleitstoffen, beispielsweise durch Mikrofiltration, befreit werden. Die Mikrofiltration wird dabei vorzugsweise als Querstrom-Mikrofiltration unter Verwendung poröser Rohre mit Mikroporen größer 0,1 µm, Fließgeschwindigkeiten der Konzentratlösung von mehr als 2 m/s und einem Druckunterschied zur Permeatseite von unter 5 bar durchgeführt, wie zum Beispiel in der europäischen Patentanmeldung EP 200 032 beschrieben. Anschließend wird das Mikrofiltrationspermeat vorzugsweise durch Ultrafiltration, gegebenenfalls mit anschließender Vakuum-eindampfung, aufkonzentriert. Die Aufkonzentration kann dabei, wie in der internationalen Patentanmeldung WO 92/11347 beschrieben, so geführt werden, daß man nur zu relativ niedrigen Gehalten an Trockensubstanz von vorzugsweise 5 Gew.-% bis 50 Gew.-%, insbesondere von 10 Gew.-% bis 40 Gew.-% gelangt. Das Konzentrat wird einem zweckmäßigerweise zuvor hergestellten trockenen, pulverförmigen bis körnigen Gemisch der oben beschriebenen Zuschlagstoffe zudosiert. Die Zuschlagstoffe werden vorzugsweise so unter den genannten Trägermaterialien und Granulierhilfsmitteln ausgewählt, daß das entstehende Enzymextrudat ein Schüttgewicht von 700 g/l bis 1200 g/l aufweist. Der Wassergehalt der Mischung sollte so gewählt werden, daß sie sich bei der Bearbeitung mit Rühr- und Schlagwerkzeugen in körnige, bei Raumtemperatur nicht klebende Partikel überführen und bei Anwendung höherer Drücke plastisch verformen und extrudieren läßt. Das rieselfähige Vorgemisch wird im Prinzip bekannter Weise anschließend in einem Knetter sowie einem angeschlossenen Extruder zu einer plastischen Masse verarbeitet, wobei als Folge der mechanischen Bearbeitung sich die Masse auf Temperaturen zwischen 40°C und 60°C, insbesondere 45°C bis 55°C erwärmen kann. Das den Extruder verlassende Gut wird durch eine Lochscheibe mit nachfolgendem Abschlagmesser geführt und dadurch zu zylinderförmigen Partikeln definierter Größe zerkleinert. Zweckmäßigerweise beträgt der Durch-

...

- 11 -

messer der Bohrungen in der Lochscheibe 0,7 mm bis 1,2 mm, vorzugsweise 0,8 mm bis 1,0 mm. Das Verhältnis zwischen Länge und Dicke des Extrudats liegt vorzugsweise im Bereich von 0,9 bis 1,1, insbesondere bei 1,0. Die in dieser Form vorliegenden Partikel können, gegebenenfalls nach einem Trocknungsschritt, direkt weiterverarbeitet werden. Es hat sich jedoch als vorteilhaft erwiesen, die den Extruder und Zerkleinerer verlassenden zylindrischen Partikel anschließend zu sphäronisieren, das heißt sie in geeigneten Vorrichtungen abzurunden und zu entgraten. Ein solches Sphäronisierungsverfahren ist beispielsweise in den deutschen Auslegeschriften DE 21 37 042 und DE 21 37 043 beschrieben. Man verwendet hierzu eine Vorrichtung, die aus einem zylindrischen Behälter mit stationären, festen Seitenwänden und einer bodenseitig drehbar gelagerten Reibplatte bestehen. Vorrichtungen dieser Art sind unter der Warenbezeichnung Marumerizer^(R) in der Technik verbreitet. Nach der Sphäronisierung werden die noch feuchten Kügelchen kontinuierlich oder chargenweise, vorzugsweise unter Verwendung einer Wirbelschichttrockenanlage, bei vorzugsweise 35 °C bis 50 °C und insbesondere bei einer maximalen Produkttemperatur von 45 °C, bis zu einem Restfeuchtegehalt von 4 Gew.-% bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 5 Gew.-% bis 8 Gew.-% getrocknet, falls sie vorher höhere Wassergehalte aufweisen. Zweckmäßigerweise in diesem Verfahrensstadium können durch Sieben oder Windsichten bei der Herstellung des Extrudatkerns eventuell auftretende staubförmige Anteile mit einer Korngröße unter 0,1 mm, insbesondere unter 0,4 mm sowie eventuelle Grobanteile mit einer Korngröße über 2 mm, insbesondere über 1,6 mm entfernt und gegebenenfalls in den Herstellungsprozess zurückgeführt werden. Vorzugsweise wird der Extrusionsprozeß so geführt, daß die für die erfindungsgemäßen Enzymgranulate geeigneten entstehenden Extrudatkern eine derartige Teilchengrößenverteilung aufweisen, daß weniger als 10 Gew.-%, insbesondere weniger als 2 Gew.-% der Teilchen einen Durchmesser unter 0,2 mm, 10 Gew.-% bis 20 Gew.-% der Teilchen einen Durchmesser von 0,2 mm bis unter 0,4 mm und 80 Gew.-% bis 90 Gew.-% der Teilchen einen Durchmesser von 0,4 mm bis unter 0,8 mm aufweisen.

Nach oder vorzugsweise während der Trocknung können zusätzlich Stoffe zum Umhüllen und Beschichten der Extrudatpartikel eingebracht werden. Dies kann insbesondere dann vorteilhaft sein, wenn der so hergestellte, erfindungsgemäß geeignete Extrudatkern vor seiner Weiterverarbeitung zum ferti-

...

- 12 -

gen erfindungsgemäßen Enzymgranulat über einen längeren Zeitraum zwischenlagert werden soll. Falls sich die weiteren Verarbeitungsschritte direkt anschließen, ist das Aufbringen einer Schutzumhüllung auf den Extrudatkern in der Regel nicht erforderlich.

Das so erhaltene Kernteilchen, welches das erste Enzym enthält, wird mit einem auf beliebige Weise teilchenförmig konfektioniertem zweiten Enzym und gegebenenfalls weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzymen unter Agglomerationsbedingungen vermischt, wobei wesentlich ist, daß die mit dem Extrudat zu vermischenden Teilchen einen derartigen mittleren Teilchendurchmesser aufweisen, daß die mittlere Teilchengröße des das erste Enzym enthaltenden Extrudats das 1,1- bis 3-fache derjenigen des zweiten oder weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzyms beträgt. Vorzugsweise besitzen die kleineren, das zweite Enzym oder die weiteren Enzyme enthaltenden Teilchen eine derartige Größenverteilung, daß weniger als 25 %, insbesondere weniger als 20 % der Teilchen einen Durchmesser unter 0,5 mm, von 20 % bis 60 % der Teilchen einen Durchmesser im Bereich von 0,5 mm bis 0,87 mm und 100 % der Teilchen einen Durchmesser unterhalb von 1,2 mm aufweisen. Demgegenüber weisen vorzugsweise weniger als 10 %, insbesondere weniger als 6 % der Extrudatkern einen Durchmesser unterhalb von 0,61 mm und weniger als 10 % der Extrudatkern einen Durchmesser über 1,23 mm, insbesondere über 1,22 mm auf.

Vorzugsweise werden die Mengenverhältnisse von Extrudatkern zu kleinerem Enzymteilchen in Abhängigkeit von den verschiedenen Teilchengrößen gewählt. So ist es erfindungsgemäß möglich, bei Extrudatkernen, welche einen 2,5- bis 3-fachen mittleren Teilchendurchmesser der kleineren Enzymteilchen aufweisen, das Gewichtsverhältnis von Extrudatkern zu kleineren Enzymteilchen im Bereich von 30:70 bis 90:10, insbesondere von 40:60 bis 60:40, einzustellen. Wenn die Extrudatkern einen mittleren Teilchendurchmesser im Bereich vom 1,8- bis 2,2-fachen desjenigen der kleineren Enzymteilchen aufweisen, sind entsprechende Gewichtsverhältnisse von mindestens 70:30 bevorzugt.

Vorzugsweise wird die Aufbaugranulation derart durchgeführt, daß man die Mischung der die Enzyme enthaltenden Teilchen in einer Wirbelschicht mit

...

- 13 -

einem üblichen Bindemittel, welches in seiner einfachsten Ausführungsform Wasser sein kann, besprüht. Geeignete Bindemittel finden sich auch unter den nichtionischen Tensiden und insbesondere unter den Filmbildnern unter den vorgenannten wasserlöslichen organischen Polymeren, beispielsweise Carboxymethylcellulose und/oder Polyethylenglykol, die in Substanz oder in insbesondere wäßriger Lösung eingesetzt werden können. Geeignete nichtionische Tenside sind insbesondere solche, welche bei Raumtemperatur fest und bei der Agglomerationstemperatur gerade so flüssig sind, daß sie in der Lage sind, die Extrudatkerne mit den kleineren Enzymteilchen zu verkleben. Weiterhin lassen sich im Agglomerationsstadium auch Farbstoffe oder Pigmente auf die Partikel aufbringen, um so eine eventuelle Eigenfarbe, die meist vom Enzymkonzentrat herrührt, zu überdecken beziehungsweise zu verändern. Als inerte und physiologisch unbedenkliche Pigmente haben sich insbesondere Titandioxid und Calciumcarbonat bewährt, die anschließend oder vorzugsweise zusammen mit dem Bindemittel in wäßriger Dispersion eingebracht werden. Das über die Pigmentdispersion beziehungsweise über das Bindemittel zugeführte Wasser wird bei der gleichzeitig vorgenommenen oder anschließend erneut erforderlichen Trocknung wieder entfernt.

Vorzugsweise wird im Verfahrensschritt des Zusammenfügens der einzelnen enzymhaltigen Teilchen zum erfindungsgemäßen Enzymgranulat als Bindemittel eine wäßrige Dispersion auf die enzymhaltigen Teilchen aufgesprüht, die 40 Gew.-% bis 75 Gew.-% Wasser, 15 Gew.-% bis 30 Gew.-% filmbildendes Polymer, welches insbesondere eine Mischung aus Polyethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht von 8000 bis 15000 und Carboxymethylcellulose im Gewichtsverhältnis von 30:1 bis 50:1 ist, und 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% Pigment, welches insbesondere eine Mischung aus Titandioxid und Calciumcarbonat im Gewichtsverhältnis von 5:1 bis 10:1 ist, enthält. Die Menge des eingebrachten Bindemittels beträgt vorzugsweise nicht über 40 Gew.-%, insbesondere 10 Gew.-% bis 35 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtheit der enzymhaltigen Teilchen, wobei insbesondere bei Einsatz von Wasser oder wasserhaltigem Bindemittel anschließend oder vorzugsweise während des Aufbringens des wäßrigen Bindemittels auf Wassergehalte, bezogen auf entstehendes erfindungsgemäßes Enzymgranulat, von 5 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere von 7 bis 9 Gew.-% getrocknet wird.

...

- 14 -

Eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, nicht sämtliche größeren Extrudatkern mit den kleineren Enzymteilchen zu umhüllen, sondern nur einen Teil, wenn dies für den gewünschten Anwendungszweck des entstehenden Gemischs aus erfindungsgemäßigem Enzymgranulat und nicht mit zweitem Enzym umhüllten Extrudatkern zu genügenden Aktivitäten an zweitem Enzym führt.

Das erfindungsgemäße Enzymgranulat wird vorzugsweise zur Herstellung fester, insbesondere teilchenförmiger Wasch- oder Reinigungsmittel verwendet, die durch einfaches Vermischen der Enzymgranulate mit in derartigen Mitteln üblichen weiteren Pulverkomponenten erhalten werden können. Ein bevorzugter Einsatzbereich insbesondere erfindungsgemäßer Protease-Amylase-Granulate liegt auf dem Gebiet der Geschirrrreinigungsmittel für die maschinelle Anwendung, welche vorzugsweise als verdichtete Pulver mit erhöhten Schüttgewichten im Bereich von bevorzugt 750 bis 1 000 g/l oder in Tablettenform angeboten werden. Zur Herstellung derartiger Tabletten geht man vorzugsweise derart vor, daß man das erfindungsgemäße Enzymgranulat mit allen weiteren Bestandteilen in einem Mischer vermischt und das Gemisch mittels herkömmlicher Tablettenpressen, beispielsweise Exzenterpressen oder Rundläuferpressen, mit Preßdrucken im Bereich von $200 \cdot 10^5$ Pa bis $1\,500 \cdot 10^5$ Pa verpresst. Man erhält so problemlos bruchfeste und dennoch unter Anwendungsbedingungen ausreichend schnell lösliche Tabletten mit Biegefestigkeiten von normalerweise über 150 N. Vorzugsweise weist eine derart hergestellte Tablette ein Gewicht von 15 g bis 40 g, insbesondere von 20 g bis 30 g, bei einem Durchmesser von 35 mm bis 40 mm auf.

Für die Einarbeitung in teilchenförmige Wasch- und Reinigungsmittel weist das Enzymgranulat vorzugsweise mittlere Korngrößen im Bereich von 0,9 mm bis 1,8 mm, insbesondere von 1,0 mm bis 1,5 mm auf. Die erfindungsgemäßen Granulate enthalten vorzugsweise weniger als 5 Gew.-%, insbesondere höchstens 1 Gew.-% an Partikeln mit Korngrößen außerhalb des Bereichs von 0,2 mm bis 1,6 mm.

Die erfindungsgemäß erhaltene Enzymzubereitung besteht aus weitgehend abgerundeten, staubfreien Partikeln, die in der Regel ein Schüttgewicht von etwa 650 bis 1050 Gramm pro Liter, insbesondere 700 bis 880 Gramm pro Liter

...

- 15 -

aufweisen. Die genannten Schüttgewichte entsprechen in der Regel denjenigen der Ausgangspartikel. Die erfindungsgemäßen Granulate zeichnen sich durch eine sehr hohe Lagerstabilität, insbesondere bei Temperaturen über Raumtemperatur und hoher Luftfeuchtigkeit, aus, die obwohl miteinander reagieren könnende Enzyme vorhanden sind, nicht die Lagerstabilität der separat gelagerten Bestandteile Extrudatkern und kleineres Enzymteilchen unterschreitet. Dies gilt sowohl für die erfindungsgemäßen Enzymgranulate bzw. deren Bestandteile als solche wie auch für die in teilchenförmige Wasch- oder Reinigungsmittel eingearbeiteten erfindungsgemäßen Enzymgranulate bzw. deren Bestandteile. Als weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Enzymgranulate ist ihr rasches Lösungsverhalten unter Anwendungsbedingungen in der Waschflotte zu bemerken. Vorzugsweise setzen die erfindungsgemäßen Granulate 100 % ihrer Enzymaktivität innerhalb von 3 Minuten, insbesondere innerhalb von 70 Sekunden bis 2 Minuten, in Wasser bei 25 °C frei.

...

Beispiele

Beispiel 1

Durch Fermentation von nach dem in der internationalen Patentanmeldung WO 91/2792 beschriebenen Verfahren durch Transformation einer Gensequenz aus *Bacillus lentus* DSM 5483 modifiziertem *Bacillus licheniformis* (ATCC 53926) analog dem in der deutschen Patentschrift DE 29 25 427 angegebenen Verfahren wurde eine biomassehaltige Fermenterbrühe erhalten, die ca. 65 000 Proteaseeinheiten pro Gramm (PE/g) enthielt. Diese wurde durch Dekantieren, Querstrom-Mikrofiltration, Ultrafiltration (Trenngrenze bei Molekulargewicht 10 000) und anschließendes Eindampfen im Vakuum gemäß dem in der internationalen Patentanmeldung WO 92/11347 beschriebenen Vorgehen zu einem Proteasegehalt von 700 000 PE/g aufkonzentriert. Die so aufkonzentrierte Fermenterbrühe wurde in einem mit rotierendem Schlagwerkzeug ausgerüsteten Mischer mit den in Tabelle 1 aufgeführten Zuschlägen vermischt und in einem mit einer Außenkühlung versehenen Knetzer homogenisiert. Die Extrusion der plastischen Masse erfolgte mittels eines mit einer Lochscheibe (Lochdurchmesser 0,9 mm) und einem rotierenden Messer ausgerüsteten Extruder. Man erhielt die in Tabelle 1 durch ihre Zusammensetzung charakterisierten Extrudatkern X1 bis X4 mit Längen von jeweils 0,9 mm, die in einer Sphäronisierungsvorrichtung (Marumerizer^(R)) während einer Bearbeitungszeit von etwa 1 Minute zu gleichmäßig abgerundeten Partikeln verformt und entgratet wurden. Das den Sphäronisator verlassende Gut wurde in einem Wirbelschichttrockner bei Temperaturen von 40 °C bis 45 °C innerhalb von 15 Minuten auf einen Wassergehalt von 6 Gew.-% getrocknet. Durch anschließendes Sieben wurden Partikel mit Teilchengrößen unter 0,4 mm und über 1,6 mm (Mengenanteil 1,2 Gew.-%) entfernt, die dem Prozeß auf der Stufe des Vermischens mit den Zuschlagstoffen wieder zugeführt wurden.

...

- 17 -

Tabelle 1: Zusammensetzung der Extrudate [Gew.-%]

	X1	X2	X3	X4
Fermenterbrühe	34	32	32	32
Zellulosepulver ^{a)}	4,5	4,5	4,5	4,5
Saccharose	3,5	3,5	3,5	3,5
Weizenmehl T 450	19	19	19	19
Maisstärke	37	38	39	36
CMC-I ^{b)}	2	2	-	3
CMC-II ^{c)}	-	-	1	-
PEG ^{d)}	-	1	-	2
Tensid ^{e)}	-	-	1	-

a): Technocel(R) 30 (Hersteller Cellulose Füllstoff Fabrik)

b): Carbocel(R) 300 (Substitutionsgrad 0,65-0,75; Hersteller Lamberti CMC)

c): Carbocel(R) 500 (Substitutionsgrad 0,85-0,95; Hersteller Lamberti CMC)

d): Polyethylenglykol, mittleres Molekulargewicht 400

e): 40-fach ethoxylierter Talgfattalkohol (Hersteller Henkel)

Die Extrudatkern X1, X2, X3 bzw. X4 (mittlere Teilchengröße jeweils 918 µm) wurden mit einem Lipasegranulat (Lipolase(R), Hersteller Novo, mittlere Teilchengröße 668,5 µm, Lipaseaktivität 100 000 LU/g) im Gewichtsverhältnis 3,3 zu 1 vermischt. In einem Wirbelschicht-Sprühgranulator des Typs STREA-1 der Fa. Aeromatic wurde das Protease-Lipase Gemisch in der Wirbelschicht gecoated. Die Coatingsuspension bestand aus:

Titandioxid	17	%
Carboxymethylcellulose	0,5	%
Kalziumcarbonat	2,5	%
Polyethylenglykol mit einem mittleren Mole- kulargewicht von 12.000	19	%
Wasser	61	%.

...

- 18 -

Während des Aufsprühens der wäßrigen Coatingsuspension agglomerierten die feineren Lipasegranulate an den grobkörnigen Proteaseextrudaten. Während des Coatens wurden zur gleichzeitigen Trocknung folgende Betriebsparameter eingestellt:

Produkttemperatur:	36 °C
Zulufttemperatur:	47 °C
Ablufttemperatur:	33 °C.

Nach dem Aufsprühen von 28,8 Gew.-%, bezogen auf vorgelegtes Enzymgemisch, der oben aufgeführten Coatingsuspension waren die Granulate gleichmäßig von der Farb- und Schutzschicht umhüllt. Die Lipaseteilchen waren dabei mit den Proteasegranulaten vereinigt worden und lagen gleichmäßig verteilt im Endprodukt des Enzymgemisches vor. Die Löslichkeit des Enzymgemisches betrug 1 Min. und 26 Sek. Die Versuche zur Lagerstabilität ergaben keinerlei Änderung zu Lagerversuchen von separat gelagerten Lipase- bzw. Proteasegranulaten. Ebenso konnte keine Erhöhung des Staubabriebs festgestellt werden.

Beispiel 2

Wie in Beispiel 1 beschrieben wurden die Extrudatkerne X1, X2, X3 bzw. X4 mit einem Amylasegranulat (Maxamyl^(R) CXT 5000, Hersteller Gist Brocades, mittlere Teilchengröße 306 µm) im Gewichtsverhältnis 1,1 zu 1 vermischt und ge-coated. Die Coatingsuspension bestand aus:

Titandioxid	17 %
Stearylalkohol	19 %
Eumulgin ^(R) RT 40a)	3 %
Wasser	61 %.

a) 40-fach ethoxyliertes Ricinusöl (Hersteller Henkel KGaA)

Während des Aufsprühens der wäßrigen Coatingsuspension verdampfte das Wasser erst nach dem Auftreffen auf das Granulat Korn vollständig. Solange die Coatingsuspension auf dem Granulat Korn noch fließfähig war, hafteten die

...

- 19 -

feinen Amylasegranulate auf der Oberfläche der größeren Proteasegranulate an. Nach der Verdampfung des Wassers aus der Coatingsuspension bildete die Coatingschicht eine feste Verbindung zwischen den verschiedenen Enzymgranulaten. Außerdem wurde das Enzymagglomerat von der schützenden Coatingschicht überzogen.

Die Amylasegranulate lagen in dem Enzymgemisch homogen verteilt vor. Die Lagerbeständigkeit, Löslichkeit bzw. der Staubabrieb unterschied sich nicht von den Produkten, die nur aus einer Enzymart bestehen.

Beispiel 3:

Es wurde wie in Beispiel 2 gearbeitet. Das Amylasegranulat haftete in diesem Fall durch das Aufsprühen eines nichtionischen Tensids mit niedrigem Fließpunkt an dem Proteasegranulat an. Als Niotensid wurde ein Fettalkohol C₁₆-C₁₈-5EO (Dehydol^(R) TA5, Hersteller Henkel KGaA) verwendet. Der Fließpunkt des Tensides betrug ca. 35 °C. Die Produkttemperatur in der Wirbelschicht lag bei 35 bis 39 °C. Bei diesen Temperaturen war das Niotensid noch fließfähig und konnte sich gleichmäßig auf dem gesamten Enzymgranulat verteilen. Da im Bereich des Fließpunkts des Niotensids gearbeitet wurde, war das Tensid bereits zähflüssig und die Amylase blieb an den einzelnen Proteasegranulaten "kleben". Es wurden 50 g Niotensid pro kg Enzymteilchen aufgesprüht.

Die Agglomerate wurden im Anschluß von einer aufgesprühten Coatingschmelze umhüllt und damit geschützt sowie gleichmäßig weiß eingefärbt.

Für 1 kg der Enzymgranulate wurden 11,4 % der Coatingschmelze verwendet. Die Coatinghülle setzte sich, bezogen auf entstehendes Fertigprodukt, wie folgt zusammen:

Stearylalkohol	5,4 %
Eumulgin ^(R) RT 40	1,3 %
Titandioxid	4,7 %.

...

- 20 -

Beispiel 4:

Unter Beibehaltung der sonstigen Verfahrensparameter des Beispiels 3 wurde eine Schmelze (Temperatur ca. 40 °C) aus 67 Gew.-% technischem Stearylalkohol, 10 Gew.-% 40-fach ethoxyliertem Fettalkohol (Disponil(R) TA 430, Hersteller Henkel KGaA) und 23 Gew.-% Titandioxid auf ein vorgelegtes Gemisch (Gewichtsverhältnis 2:1:1) aus Proteaseextrudat X1, Lipasegranulat (Lipolase(R) wie in Beispiel 1) und Cellulasegranulat (Celluzyme(R) 0.7 T, Hersteller Novo Nordisk; mittlere Teilchengröße ca. 500 µm) aufgesprüht. Die kleineren Lipase- und Cellulasegranulate agglomerierten an das Proteaseextrudat und das entstehende Dreienzymgranulat wurde durch die weiter aufgesprühte Schmelze umhüllt und damit geschützt sowie gleichmäßig weiß eingefärbt. Bezogen auf entstehendes Mehrenzymgranulate wurden 21,5 % der Coatingschmelze verwendet.

...

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Enzymgranulaten mit mittleren Teilchengrößen von 1 mm bis 2,2 mm, welche mindestens zwei verschiedene Enzyme enthalten, durch Extrudieren eines durch Vermischen einer gegebenenfalls von unlöslichen Bestandteilen befreiten und aufkonzentrierten Fermentationsbrühe eines ersten Enzyms mit organischem und/oder anorganischem Trägermaterial und gegebenenfalls Granulierhilfsmittel als Zuschlagstoffen entstandenen Enzym-Vorgemischs, gegebenenfalls Sphäronisierung des Extrudats in einem Rondiergerät, Trocknung, Vermischen mit einem teilchenförmig konfektioniertem zweiten Enzym und gegebenenfalls weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzymen unter Agglomerationsbedingungen, wobei gegebenenfalls ein Bindemittel zum Einsatz kommt, und gegebenenfalls Aufbringen eines Farbstoff oder Pigment enthaltenden Überzugs, wobei die mittlere Teilchengröße des das erste Enzym enthaltenden Extrudatkerns das 1,1- bis 3-fache derjenigen des zweiten oder weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzyms beträgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Teilchengröße des das erste Enzym enthaltenden Extrudatkerns das 1,1- bis 2,5-fache, insbesondere das 1,2- bis 1-fache derjenigen des zweiten oder weiteren teilchenförmig konfektionierten Enzyms beträgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrudatkern Protease enthält und mindestens ein weiteres teilchenförmig konfektioniertes Enzym, ausgewählt aus Lipase, Amylase, Cellulase oder Oxidase, unter Agglomerationsbedingungen aufgebracht wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrudatkern Lipase enthält und mindestens ein weiteres teilchenförmig konfektioniertes Enzym, ausgewählt aus Protease, Amylase, Cellulase oder Oxidase, unter Agglomerationsbedingungen aufgebracht wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Agglomeration unter Aufsprühen einer wäßrigen Dispersion als Bindemittel durchführt, die 40 Gew.-% bis 75 Gew.-% Wasser,

...

- 22 -

- 15 Gew.-% bis 30 Gew.-% filmbildendes Polymer und 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% Pigment enthält.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge des eingebrachten Bindemittels nicht über 40 Gew.-%, insbesondere 10 Gew.-% bis 35 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtheit der enzymhaltigen Teilchen, beträgt.
 7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man anschließend oder insbesondere während des Aufbringens des wäßrigen Bindemittels auf Wassergehalte, bezogen auf entstehendes Enzymgranulat, von 5 Gew.-% bis 10 Gew.-% trocknet.
 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als filmbildendes Polymer im Bindemittel eine Mischung aus Polyethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht von 8000 bis 15000 und Carboxymethylcellulose im Gewichtsverhältnis von 30:1 bis 50:1 einsetzt.
 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Pigment eine Mischung aus Titandioxid und Calciumcarbonat im Gewichtsverhältnis von 5:1 bis 10:1 einsetzt.
 10. Für die Einarbeitung in Wasch- oder Reinigungsmittel geeignetes Enzymgranulat, enthaltend Enzym und anorganisches und/oder organisches Trägermaterial sowie gegebenenfalls Granulierhilfsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem extrudierten, ein erstes Enzym enthaltenden Kern, an den Teilchen, welche ein zweites Enzym und gegebenenfalls Teilchen, welche weitere Enzyme enthalten, agglomeriert sind, und einem aufgesprühten Außencoating besteht.
 11. Enzymgranulat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es Protease im Extrudatkern und Lipase in den agglomerierten Teilchen oder Lipase im Extrudatkern und Protease in den agglomerierten Teilchen enthält.

...

- 23 -

12. Enzymgranulat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich agglomerierte Teilchen enthält, welche Cellulase enthalten.
13. Enzymgranulat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es Protease im Extrudatkern und Amylase in den agglomerierten Teilchen oder Amylase im Extrudatkern und Protease in den agglomerierten Teilchen enthält.
14. Enzymgranulat nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Schüttgewicht von 650 g/l bis 1050 g/l aufweist.

...

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 94/02779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C11D3/386 C12N9/98

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C11D C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 304 332 (NOVO INDUSTRI A/S) 22 February 1989 cited in the application see claims 1,4,7-10 ---	1,3,10
A	WO,A,92 11347 (HENKEL) 9 July 1992 cited in the application see claims 12,14 ---	1,10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 26, 29 December 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 228951h, page 119 ;column L ; see abstract & JP,A,61 168 698 (SHOWA DENKO K. K.) 30 July 1986 --- -/--	1,3,5,8, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 1994

Date of mailing of the international search report

12.01.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2220 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bellingen, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No
PCT/EP 94/02779

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO,A,90 09440 (NOVO-NORDISK A/S) 23 August 1990 cited in the application see claims 1,13 -----</p>	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/02779

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0304332	22-02-89	DE-A- 3882301 DE-T- 3882301 JP-A- 1112983	19-08-93 21-10-93 01-05-89
WO-A-9211347	09-07-92	DE-A- 4041752 EP-A- 0564476	25-06-92 13-10-93
JP-A-61168698	30-07-86	NONE	
WO-A-9009440	23-08-90	EP-A- 0458849 JP-T- 4503305	04-12-91 18-06-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/02779

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C11D3/386 C12N9/98

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 C11D C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 304 332 (NOVO INDUSTRI A/S) 22. Februar 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,4,7-10 ---	1,3,10
A	WO,A,92 11347 (HENKEL) 9. Juli 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 12,14 ---	1,10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 26, 29. Dezember 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 228951h, Seite 119 ;Spalte L ; siehe Zusammenfassung & JP,A,61 168 698 (SHOWA DENKO K. K.) 30. Juli 1986 --- -/--	1,3,5,8, 10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Dezember 1994

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

12.01.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beamteter

Van Bellingen, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02779

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO,A,90 09440 (NOVO-NORDISK A/S) 23. August 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,13 -----</p>	1,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02779

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0304332	22-02-89	DE-A- 3882301	19-08-93
		DE-T- 3882301	21-10-93
		JP-A- 1112983	01-05-89

WO-A-9211347	09-07-92	DE-A- 4041752	25-06-92
		EP-A- 0564476	13-10-93

JP-A-61168698	30-07-86	KEINE	

WO-A-9009440	23-08-90	EP-A- 0458849	04-12-91
		JP-T- 4503305	18-06-92

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.